

NEUROFIBROMATOZA TIP 1

Osnovni klinički vodič za dijagnostiku i
praćenje pacijenata

UNFS

Udruženje za
neurofibromatozu
Srbije



maj 2026. godine

Vodič je namenjen kako zdravstvenim profesionalcima, tako i pacijentima i porodicama obolelih. Na 25 strana, uz 35 fotografija i ilustracija, publikacija predstavlja pregled bioloških i kliničkih karakteristika neurofibromatoze tip 1, kao i savremenih mogućnosti dijagnostike i praćenja ovih pacijenata. Po prvi put u domaćoj literaturi prikazane su preporuke za praćenje pacijenata sa neurofibromatozom tip 1 u zavisnosti od uzrasta i izraženosti bolesti. Posebno je istaknut značaj redovnih kontrola, pravovremenog prepoznavanja komplikacija i multidisciplinarnog pristupa. U publikaciji su jasno objašnjeni mehanizmi nastanka bolesti, način nasleđivanja i značaj genetičkog savetovanja za porodice u kojima postoje članovi oboleli od neurofibromatoze tip 1. Prikazani su najčešći, ali i najteži oblici bolesti, uz detaljan opis simptoma, njihove raznovrsnosti i značaja specijalističke dijagnostike, naročito u dečjem uzrastu. Vodič daje pregled kliničkih manifestacija na osnovu kojih pedijatri i lekari opšte prakse mogu posumnjati na bolest čak i kada podaci iz porodične anamneze nisu dostupni. Tekst je napisan jasnim, preglednim i ujednačenim stilom, razumljivim kako zdravstvenim radnicima, tako i široj javnosti. Ova publikacija popunjava prazninu koja je dugo postojala u našoj stručnoj literaturi, a njena najveća vrednost jeste činjenica da se na jednom mestu nalaze najvažnije informacije neophodne za razumevanje i praćenje pacijenata sa neurofibromatozom tip 1. Autori publikacije su stručnjaci koji se aktivno bave dijagnostikom i lečenjem različitih manifestacija ove kompleksne bolesti. Ostaje nada da će buduća izdanja dodatno obuhvatiti i savremene inovativne terapijske mogućnosti, u skladu sa napretkom svetske nauke i medicine. Vodič predstavlja značajan doprinos domaćoj medicinskoj literaturi i treba da bude preporučena literatura zdravstvenim radnicima različitih specijalnosti.

prof. dr Danica Grujičić

redovni profesor u penziji Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Ovaj vodič o neurofibromatozi tip 1 predstavlja sveobuhvatan i stručno utemeljen pregled savremenih saznanja o kliničkim karakteristikama, dijagnostičkim kriterijumima i terapijskim pristupima kod ove kompleksne multisistemske bolesti. Posebna vrednost publikacije ogleda se u jasnom povezivanju najnovijih naučnih dokaza sa praktičnim preporukama za svakodnevni klinički rad i praćenje pacijenata. Tekst je koncipiran tako da bude podjednako koristan lekarima različitih specijalnosti, ali i pacijentima i njihovim porodicama. Autori uspešno prikazuju heterogenost kliničke slike i izazove u ranom prepoznavanju komplikacija, uz naglašavanje značaja individualizovanog pristupa svakom pacijentu. Vodič predstavlja značajan doprinos medicinskoj literaturi iz oblasti retkih genetičkih bolesti i može imati važnu ulogu u unapređenju kvaliteta dijagnostike, terapije i kontinuirane zdravstvene zaštite osoba sa neurofibromatozom tip 1.

prof. dr Goran Čuturilo

vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Urednik

klinički asistent dr Ivan Bogdanović, Klinika za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Autori

klinički asistent dr Ivan Bogdanović, Klinika za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

prof. dr Ružica Kravljanac, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Brankica Bosankić, Univerzitetska dečja klinika, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

doc. dr Rosanda Ilić, Klinika za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Vesna Ilić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

doc. dr Jelena Lazić, Univerzitetska dečja klinika, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Marija Mijaljević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

dr Snežana Milošević, Klinika za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

dr Jasna Bogdanović, Klinika za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

Ovaj vodič se odnosi isključivo na dijagnostiku, praćenje i liječenje osoba sa **neurofibromatozom tip 1**.

Važno je naglasiti da se od 2022. godine termin „**neurofibromatoza tip 2**“ (**NF2**) više zvanično ne koristi, već je bolest preimenovana u **NF2-povezanu švanomatozu** (engl. ***NF2-related schwannomatosis***).

Reč je o genetički i klinički različitom oboljenju u odnosu na neurofibromatozu tip 1, koje se najčešće karakteriše razvojem bilateralnih vestibularnih švanoma i drugih tumora nervnog sistema. U ovom vodiču neće biti reči o dijagnostici, praćenju i liječenju osoba sa NF2-povezanim švanomatomom.

ŠTA JE NEUROFIBROMATOZA TIP 1?

Neurofibromatoza tip 1 (NF1) je hronična, nasledna, multisistemska genetička bolest koja pripada grupi neurokutnih sindroma. Nastaje kao posledica patogenih varijanti gena *NF1*, smeštenog na **hromozomu 17**, koji kodira protein neurofibromin.

Neurofibromin je važan regulator intracelularnih signalnih puteva uključenih u kontrolu rasta, proliferacije i diferencijacije ćelija. Nedostatak funkcije neurofibromina dovodi do poremećaja u regulaciji ćelijskog rasta i predstavlja osnovni patogenetski mehanizam bolesti.

NF1 se nasleđuje **autozomno dominantno**, sa gotovo potpunom penetrantnošću*, ali izrazito varijabilnom ekspresivnošću**.

Kod oko 50% osoba, NF1 se javlja usled nanovo (*de novo*) nastalih mutacija u *NF1* genu, odnosno roditelji obolele osobe su zdravi.

Bolest je prisutna od rođenja, traje ceo život i može imati progresivan tok. Zbog genetičke osnove, multisistemskog karaktera i nepredvidivog toka bolesti, osobe sa NF1 zahtevaju dugotrajno, plansko i sistematsko praćenje tokom čitavog života.

Ne postoje zvanični nacionalni registri koji bi omogućili precizan broj osoba sa NF1 u Srbiji, ali se procena može napraviti na osnovu poznate prevalencije bolesti u opštoj populaciji. NF1 se javlja sa učestalošću od približno 1 na 2.500–3.500 osoba i nema značajne etničke ili geografske razlike u rasprostranjenosti. Uzimajući u obzir da Srbija ima oko 7 miliona stanovnika, može se proceniti da u Srbiji živi približno 2.000–3.000 osoba sa NF1. Ova procena verovatno potcenjuje stvaran broj obolelih, jer deo osoba sa blažim oblicima bolesti ostaje nedijagnostikovani ili neprepoznati u zdravstvenom sistemu.



***Penetrantnost** nekog gena odnosi se na „sve ili ništa“ ekspresiju. Na primer, gen može biti potpuno penetrantan, što znači da će sve osobe koje naslede mutaciju tog gena razviti neku karakteristiku/stanje/bolest koja se za taj gen vezuje, ili nepotpuno penetrantan, kada ima i onih osoba koje su nasledile mutaciju gena, ali nikada tokom života neće ispoljiti niti jednu od karakteristika/stanje/bolest koji se povezuju sa oštećenjem funkcije tog gena.

****Ekspresivnost** označava stepen ispoljavanja fenotipa nekog gena, odnosno kliničkih manifestacija koje možemo očekivati u sklopu oštećenja funkcije nekog gena. Varijabilna ekspresivnost označava različit stepen (težinu) ispoljavanja kliničkih problema kod različitih osoba sa oštećenjem funkcije istog gena. Pa tako, čak i u okviru iste familije sa više osoba sa identičnom mutacijom nekog gena možemo zapaziti da neki članovi imaju sasvim blage probleme, dok neki članovi imaju težu kliničku sliku sa skoro svim tipičnim simptomima i znacima oštećenja tog gena.

NF1 se klinički ispoljava širokim i raznovrsnim spektrom znakova i simptoma, sa izraženom varijabilnošću u pogledu kombinacije, težine i vremena pojavljivanja pojedinih manifestacija. Klinička slika može značajno da se razlikuje među obolelima, čak i unutar iste porodice, što odražava promenljivu ekspresivnost bolesti. Neke manifestacije su prisutne već u ranom detinjstvu, dok se druge razvijaju tokom rasta, adolescencije ili u odraslom dobu. Na osnovu revidiranih međunarodnih dijagnostičkih kriterijuma iz 2021. godine (engl. *revised NIH criteria* (1)), klinička ispoljavanja NF1 obuhvataju sledeće karakteristične manifestacije koje se koriste i u dijagnostičke svrhe:

Dijagnoza NF1 se postavlja ukoliko su ispunjena najmanje dva od sledećih kriterijuma:

1. Mrlje boje bele kafe ili “Café-au-lait makule (CALM)”*

Prisustvo šest ili više *café-au-lait* makula (mrlja boje bele kafe) prečnika najmanje 5 mm kod dece pre puberteta ili najmanje 15 mm posle puberteta.

2. Aksilarne ili ingvinalne pege (freckling)*

Višestruke sitne pege lokalizovane u pazušnim ili preponskim regijama, koje nisu povezane sa izlaganjem suncu i obično se javljaju u ranom detinjstvu.

3. Neurofibromi

Prisustvo dva ili više neurofibroma bilo kog tipa ili postojanje jednog pleksiformnog neurofibroma.

4. Tumori optičkog puta

Optički gliom, potvrđen kliničkim pregledom i/ili odgovarajućim radiološkim metodama.

5. Oftalmološki znaci

Prisustvo dva ili više Lišovih nodula (*Lisch noduli*), koji predstavljaju hamartome irisa, ili dve ili više horioidalnih abnormalnosti potvrđenih savremenim oftalmološkim metodama.

6. Koštane promene

Karakteristične koštane lezije, uključujući sfenoidnu displaziju ili anterolateralnu zakrivljenost tibije, sa ili bez razvoja pseudoartroze.

7. Porodična anamneza

NF1 dijagnostikovana kod jednog od roditelja prema važećim kriterijumima.

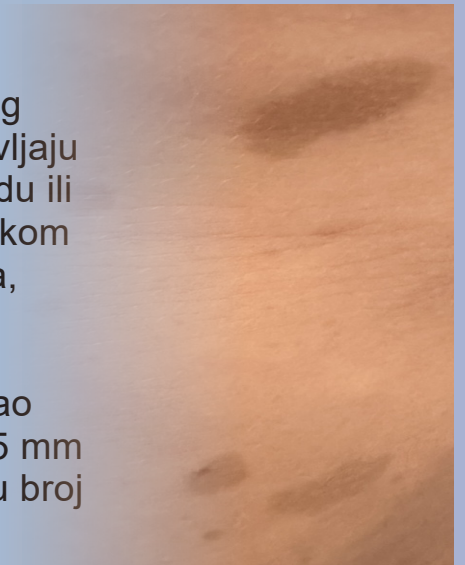
8. Molekularno-genetički kriterijum.

Dokazana patogena ili verovatno patogena varijanta *NF1* gena, potvrđena molekularno-genetičkim testiranjem.

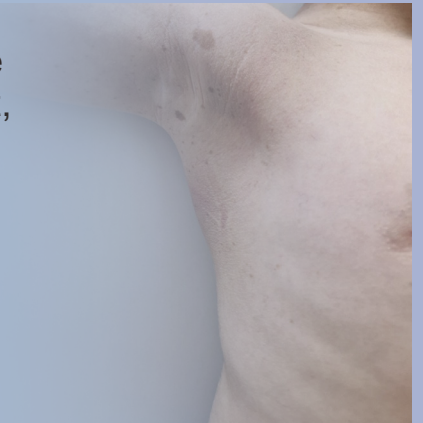
* Najmanje jedna od dve pigmentne manifestacije (*café-au-lait* makule ili aksilarne/ingvinalne pege) treba da bude obostrano prisutna.

KLINIČKE MANIFESTACIJE NF1

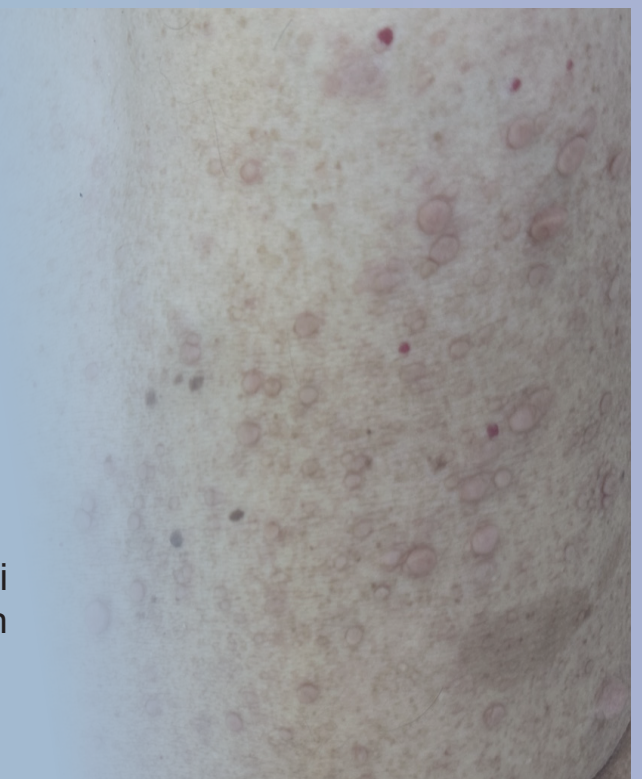
Pigmentne promene predstavljaju najraniju i najčešću manifestaciju NF1. Hiperpigmentovane promene koje su tamnije u odnosu na boju kože, imaju boju bele kafe, zbog čega se nazivaju “**Café-au-lait makule**”. Najčešće se javljaju u prvim godinama života, često već u neonatalnom periodu ili ranom detinjstvu. Njihov broj se progresivno povećava tokom ranog detinjstva, obično do uzrasta od pet do šest godina, posle čega su vidljive gotovo kod preko 95% pacijenata sa NF1. Posle toga se broj makula uglavnom stabilizuje, dok veličina makula raste proporcionalno rastu deteta. Kao kriterijum za veličinu makule se prihvata promer veći od 5 mm pre puberteta, a posle puberteta veći od 15 mm, pri čemu broj hiperpigmentnih mrlja bi trebalo da bude veći od šest.



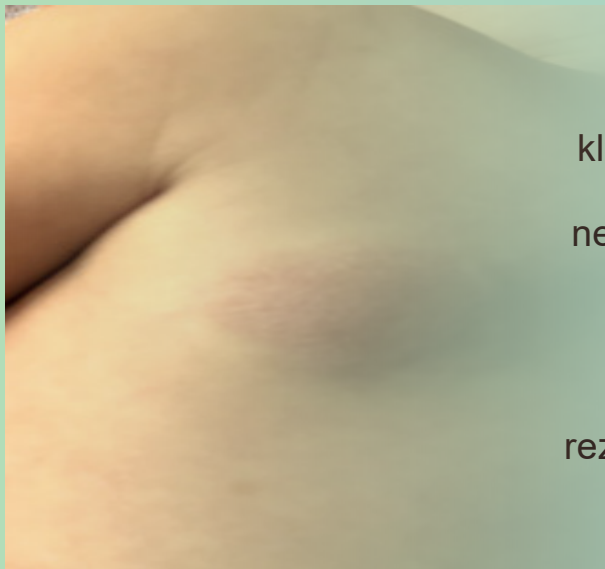
Aksilarne i ingvinalne pege se tipično pojavljuju kasnije od *café-au-lait* makula, najčešće između treće i pete godine života. Njihova pojava ima visoku dijagnostičku specifičnost, odnosno istovremeno postojanje obostranih mrlja boje bele kafe (u značajnom broju i veličini za uzrast) i aksilarne i/ili ingvinalne pegavosti ukazuje na najverovatniju dijagnozu NF1. U adolescenciji i odraslom dobu pigmentne promene obično ne napreduju značajno i nemaju klinički značaj osim dijagnostičkog. Učestalost aksilarnih i ingvinalnih pega u populaciji pacijenata sa NF1 iznosi približno 70–90%.



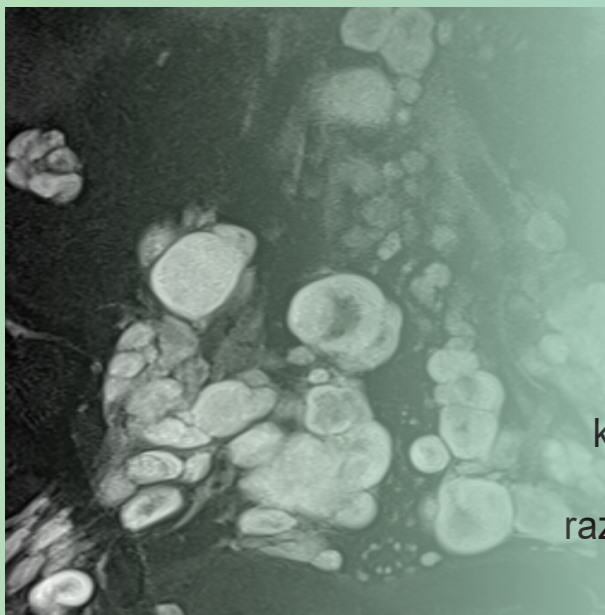
Kožni neurofibromi se retko viđaju u ranom detinjstvu. Njihova pojava je najčešće vezana za pubertet i adolescenciju, što ukazuje na moguću ulogu hormonalnih faktora u njihovom razvoju. Tokom adolescencije njihov broj se postepeno povećava, a u odraslom dobu kožni neurofibromi često postaju dominantna manifestacija bolesti, tako da su prisutni kod preko 95% pacijenata starijih od 30 godina.



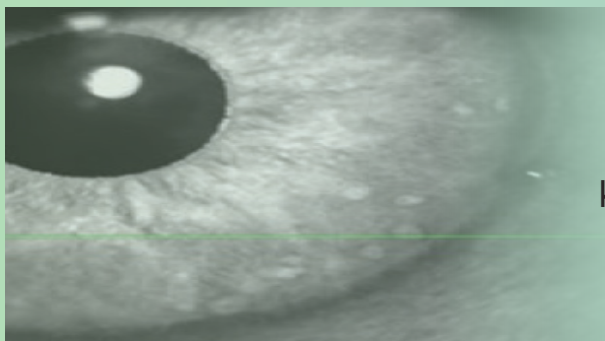
Potkožni neurofibromi se mogu javiti nešto ranije i često su klinički značajniji zbog lokalne osetljivosti ili bola. Tokom odraslog doba dolazi do progresivnog povećanja broja i veličine ovih lezija, što kod mnogih pacijenata predstavlja glavni izvor funkcionalnog i psihološkog opterećenja.



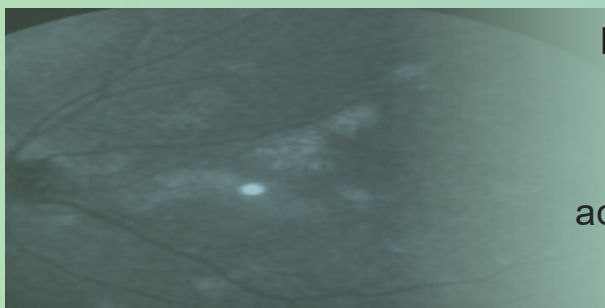
Pleksiformni neurofibromi su razvojne lezije koje su često prisutne već pri rođenju ili se razvijaju u ranom detinjstvu, iako mogu ostati klinički neprepoznati godinama. Ovi neurofibromi rastu difuzno i zahvataju obično više nerava ili nervnih grana. Njihov rast je najintenzivniji tokom prvih godina života, detinjstva i adolescencije, paralelno sa rastom organizma. Na kliničkom pregledu se registruju kod približno 30% pacijenata, dok studije koje koriste magnetnu rezonancu celog tela pokazuju da njihova stvarna učestalost može dostići i preko 50%.



U adolescenciji i ranom odraslom dobu pleksiformni neurofibromi mogu pokazati progresiju u vidu povećanja zapremine, pojave bola ili funkcionalnih smetnji. Upravo u ovom periodu raste i rizik od atipične transformacije, kao i od razvoja **malignog tumora periferne nervne ovojnice** (engl. *malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST*). U kasnijem odraslom dobu, iako stopa rasta može opasti, kumulativni rizik od malignih komplikacija ostaje prisutan. Procenjuje se da celoživotni rizik za razvoj malignog tumora periferne nervne ovojnice kod osoba sa NF1 iznosi oko 8-13%.

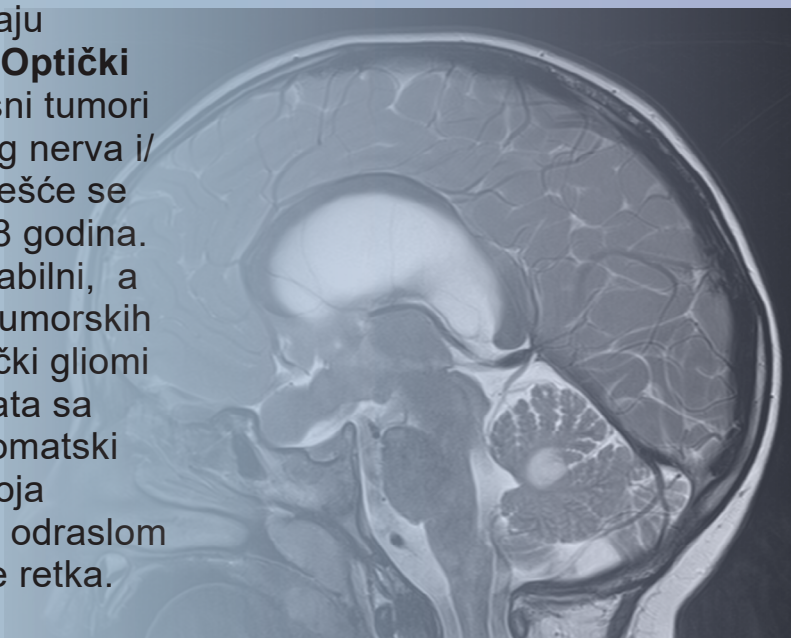


Lišovi noduli (*Lisch noduli*) na dužici oka se retko viđaju u ranom detinjstvu. Njihova učestalost raste tokom školskog uzrasta i adolescencije, a u odraslom dobu se uočavaju kod preko 90% pacijenata sa NF1. Iako nemaju funkcionalni značaj, predstavljaju koristan dijagnostički marker u starijem uzrastu.

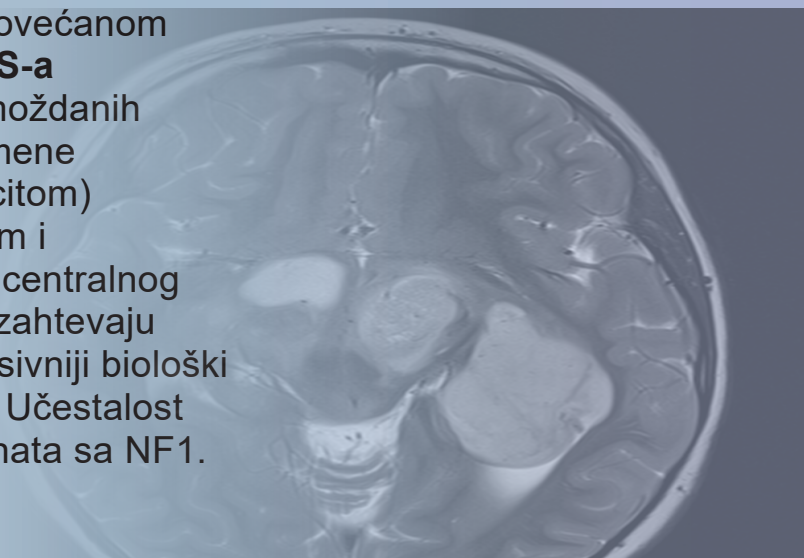


Horoidalne promene, prepoznate savremenim oftalmološkim dijagnostičkim metodama, takođe postaju izraženije sa uzrastom i dodatno doprinose dijagnostičkoj sigurnosti u adolescentnom i odraslom dobu. Prisutne su kod preko 80% odraslih pacijenata.

Tumori CNS-a povezani sa NF1 imaju karakterističnu uzrasnu distribuciju. **Optički gliomi** su spororastući, niskogradusni tumori mozga koji nastaju dužinom optičkog nerva i/ili drugih delova optičkog puta. Najčešće se javljaju kod manje dece uzrasta do 8 godina. Većina ovih tumora su indolentni, stabilni, a može doći i do spontane regresije tumorskih promena tokom adolescencije. Optički gliomi se javljaju kod oko 15–20% pacijenata sa NF1, dok se klinički značajni, simptomatski optički gliomi javljaju kod manjeg broja pacijenata (5–7%). U adolescenciji i odraslom dobu pojava novih optičkih glioma je retka.

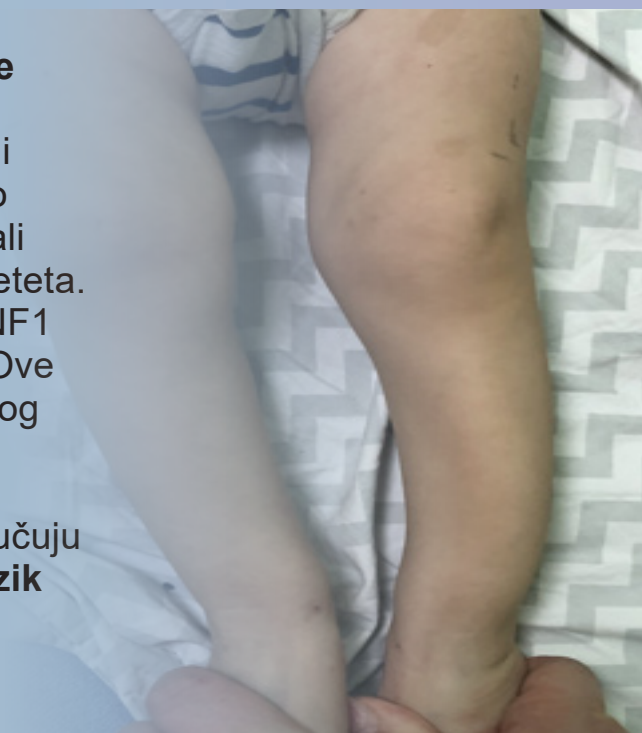


Osobe sa NF1 su tokom života u povećanom riziku za razvoj **drugih tumora CNS-a** uključujući niskogradusne gliome moždanih hemisfera, moždanog stabla ili kičmene moždine (najčešće pilocitični astroцитom) i visokogradusne gliome (astroцитom i glioblastom). Simptomatski tumori centralnog nervnog sistema u odraslom dobu zahtevaju poseban oprez jer mogu imati agresivniji biološki potencijal nego dečji optički gliomi. Učestalost ovakvih tumora je 2-5% kod pacijenata sa NF1.



Skeletne manifestacije NF1 često imaju rani početak. **Kongenitalna pseudoartroza tibije i sfenoidna displazija** javljaju se u ranom detinjstvu i predstavljaju visoko specifične, ali relativno retke nalaze, sa učestalošću od oko 1–5%. **Skolioza** se može javiti u detinjstvu, ali često postaje klinički značajna tokom puberteteta. Skolioza je najčešća koštana manifestacija NF1 i javlja se kod približno 20–30% pacijenata. Ove promene imaju veliki klinički značaj zbog ranog početka i potencijalno teških deformiteta.

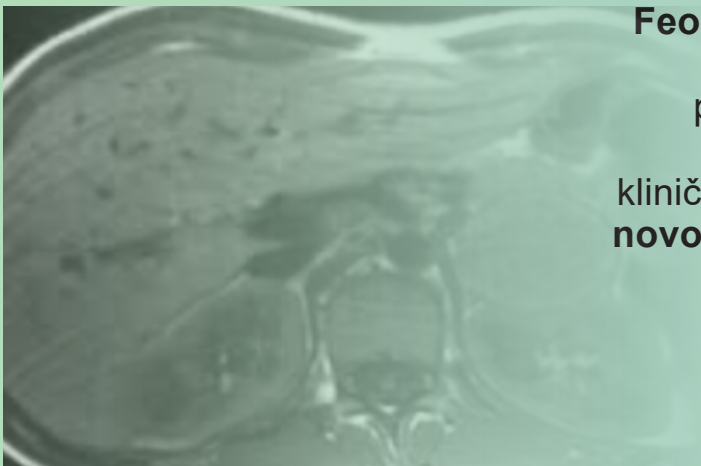
U odraslom dobu skeletne manifestacije uključuju **hronične deformitete, bolove i povećan rizik od osteopenije i osteoporoze**, što dodatno doprinosi težini bolesti.





Vaskularne komplikacije kod pacijenata sa NF1 predstavljaju klinički značajan, ali često nedovoljno prepoznat aspekt bolesti. Javljaju se kod 5-10% pacijenata. One mogu biti prisutne već u detinjstvu, ali se u praksi često dijagnostikuju tek u adolescenciji ili odraslom dobu. Najčešće su posledica NF1-povezane vaskulopatije, koja zahvata krvne sudove različitog kalibra i lokalizacije. **Stenoza bubrežnih arterija** je jedna od najčešćih vaskularnih manifestacija i može dovesti do sekundarne arterijske hipertenzije. Pored bubrežnih arterija, promene se mogu javiti i na drugim velikim i srednjim krvnim sudovima, uključujući **koarktaciju aorte, stenozu ili aneurizmatске promene karotidnih i cerebralnih arterija, kao i intrakranijalne vaskulopatije**.

Poseban oblik cerebrovaskularne zahvaćenosti kod NF1 je moyamoya bolest ili moyamoya-sindrom, koji se karakteriše progresivnom stenozom intrakranijalnih arterija i razvojem kolateralne cirkulacije, sa povećanim rizikom od ishemijskih i hemoragijskih cerebrovaskularnih događaja, naročito u dečjem uzrastu.



Feohromocitom se najčešće javlja u odraslom dobu, ali može biti prisutan i kod mlađih pacijenata. Rizik za pojavu feohromocitoma raste sa godinama, što zahteva povećanu kliničku sumnju kod odraslih pacijenata sa NF1 i **novonastalom ili rezistentnom hipertenzijom**.

Javlja se kod 1-3% pacijenata.



Pacijenti sa NF1 mogu imati **nizak rast**, čak i kada je endokrinološki status normalan. Učestalost nedostatka hormona rasta je viša nego u opštoj populaciji.

Pojava **preranog puberteta** je najčešće povezana sa postojanjem optičko-hijazmatsko-hipotalamusnog glioma.

Kod pacijenata sa NF1, pored pomenutih tumora centralnog i perifernog nervnog sistema, javlja se i povećan rizik za razvoj **drugih benignih i malignih tumora**, a najčešće sarkoma mekih tkiva uključujući MPNST, rabdomiosarkom, gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) i glomus tumor. Učestalost razvoja MPNST se povećava sa godinama i iznosi oko 8-13%. GIST se javlja kod odraslih pacijenata, uglavnom je lokalizovan u tankom crevu, često sa multiplim promenama. U dečjem uzrastu opisan je povećan rizik za neuroblastom, rabdomiosarkom, dok je NF1 u ranom detinjstvu povezana i sa pojavom juvenilne mijelomonocitne leukemije. Takođe, žene sa NF1 imaju povećan rizik za razvoj karcinoma dojke, što ima značajne implikacije za dugoročno praćenje i skrining. Od endokrinih neoplazmi, osim feohromocitoma, mogu se javiti paragangliomi.

Neurokognitivni poremećaji često postaju uočljivi u ranom detinjstvu, ali njihov puni klinički značaj dolazi do izražaja sa polaskom u školu. Poremećaji pažnje, govora, izvršnih funkcija i vizuospcijalnih sposobnosti mogu imati dugoročne posledice na obrazovanje i profesionalno funkcionisanje. Intelektualne poteškoće se ređe javljaju kod osoba sa NF1 i one su uglavnom blage, izuzev kod osoba kod kojih postoji delecija (nedostatak) celog *NF1* gena kada se mogu očekivati intelektualne poteškoće srednje teškog ili teškog stepena.

Kod približno 40–60% dece sa NF1 prisutni su **simptomi poremećaja pažnje sa ili bez hiperaktivnosti (ADHD)** ili formalno postavljena **dijagnoza ADHD**.

U adolescenciji i odraslom dobu psihološke manifestacije, uključujući **anksioznost, depresiju i socijalnu izolaciju**, često postaju izraženije, naročito kod pacijenata sa vidljivim telesnim promenama ili hroničnim bolom.

Segmentna forma neurofibromatoze tip 1 predstavlja poseban klinički entitet kod koga su manifestacije bolesti ograničene na jedan deo tela ili jednu telesnu regiju. Najčešće nastaje usled postzigotske, odnosno mozaične mutacije *NF1* gena, zbog čega su kliničke promene blaže u odnosu na klasičnu formu bolesti. Kod ovih pacijenata mogu biti prisutne segmentno, najčešće sa jedne strane tela (unilateralno) raspoređene *café-au-lait* makule, pege ili neurofibromi, dok sistemske manifestacije bolesti često izostaju.

GDE UPUTITI OSOBE SA SUMNJOM NA NF1?

Sve pacijente sa potvrđenom dijagnozom NF1, kao i one kod kojih postoji klinička sumnja na bolest, potrebno je uputiti u zdravstvenu ustanovu koja raspolaže stručnjacima sa iskustvom u dijagnostici i praćenju NF1 pacijenata. U Republici Srbiji trenutno ne postoji jedinstveni, centralizovani NF1 centar, te se deca sa NF1 najčešće upućuju u referentne ustanove, kao što su:



Univerzitetska dečja klinika



Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije



Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu (Beograd)



Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu



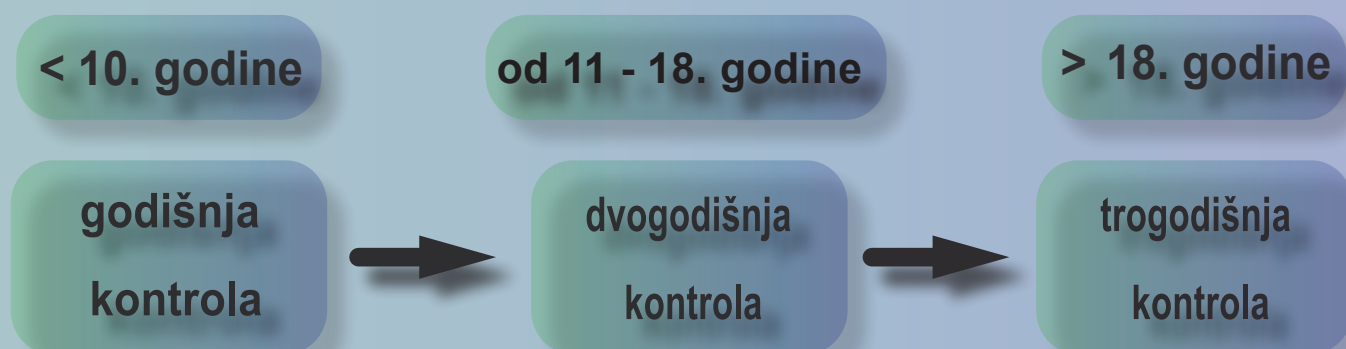
Klinika za pedijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac



Klinika za pedijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Niš

PLAN PRAĆENJA

Preporučeni minimalni **intervali kliničkog praćenja** od strane lekara sa iskustvom u lečenju NF1 pacijenata obuhvataju godišnje kontrole kod dece do 10 godina, kontrole jednom u dve godine kod dece i adolescenata uzrasta od 11 do 18 godina, kao i kontrole jednom u tri godine kod odraslih pacijenata. Pacijenti kod kojih su prisutne značajne ili progresivne komplikacije bolesti zahtevaju češće kontrole, u skladu sa kliničkom procenom i individualnim potrebama.



U odsustvu specijalizovanog NF1 centra u Srbiji, odrasle osobe sa složenim ili ozbiljnim komplikacijama bolesti, naročito onima koje zahvataju centralni i periferni nervni sistem, mogu biti upućene na razmatranje i dalje zbrinjavanje na **Konzilijum za tumore centralnog nervnog sistema Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije**. Pored toga, od suštinskog značaja je da pacijenti, roditelji, pedijatri i lekari opšte prakse imaju pristup pouzdanim i ažuriranim informacijama o NF1, a u postojećem sistemu pitanja i nedoumice u vezi sa bolešću mogu se upućivati **Udruženju za neurofibromatozu Srbije** putem elektronske pošte, čime se dodatno unapređuje komunikacija i koordinacija u zbrinjavanju ovih pacijenata.



Klinika za neurohirurgiju UKCS



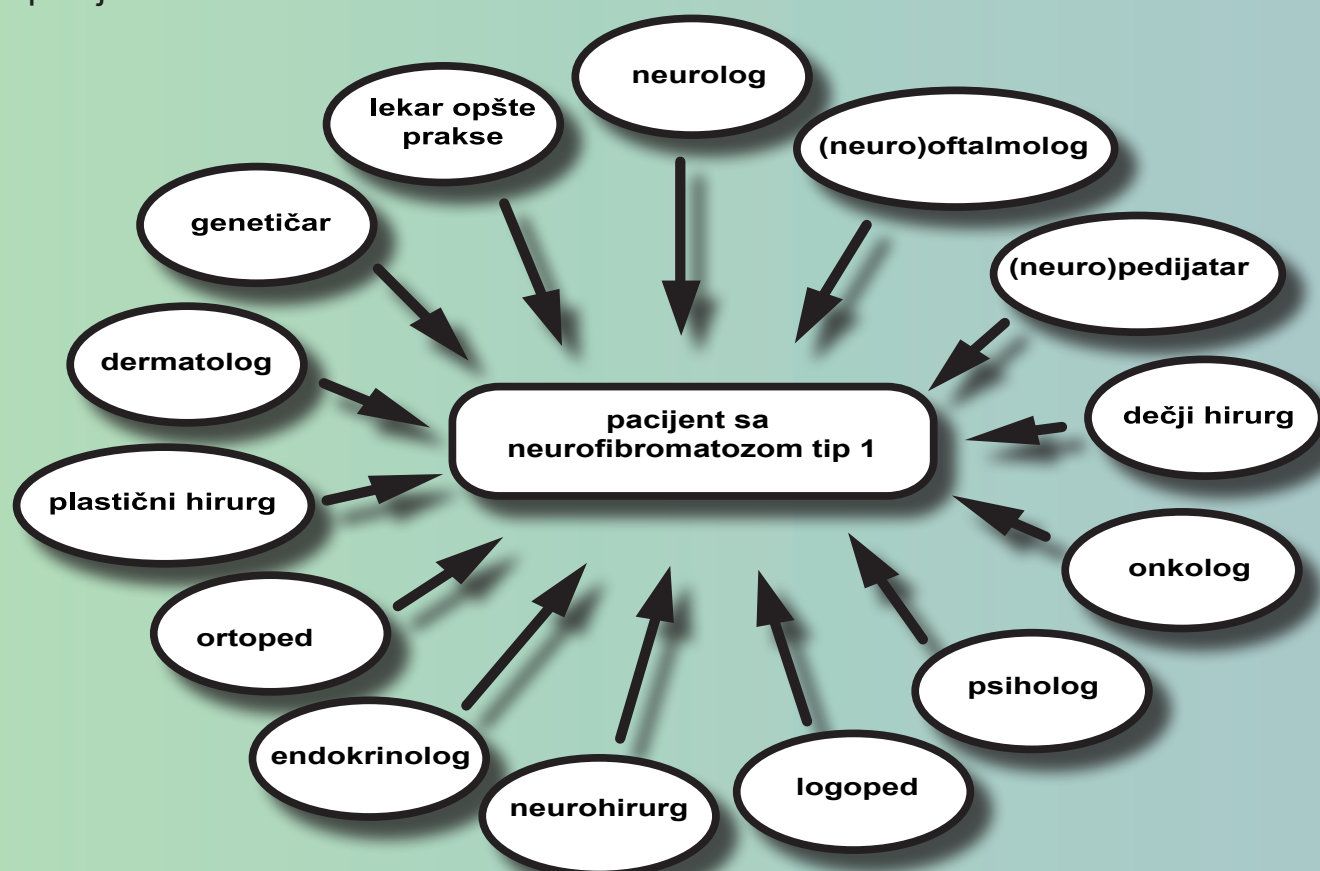
unfs.rs

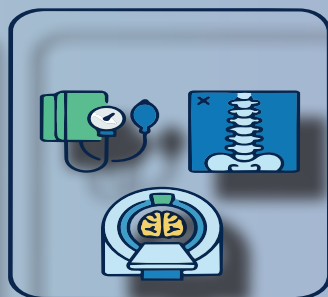
udruzenjenfsrbije@gmail.com

Opšta sistemska procena predstavlja osnovu svakog kontrolnog pregleda pacijenta sa NF1 i sprovodi se u svim uzrastima, sa ciljem ranog prepoznavanja komplikacija i praćenja toka bolesti. Na svakom pregledu beleže se **telesna visina i telesna masa, uz obavezno merenje obima glave kod dece i adolescenata, kao i merenje krvnog pritiska**, imajući u vidu da su poremećaji rasta, relativna ili apsolutna makrocefalija i arterijska hipertenzija česti i klinički značajni nalazi kod NF1. Ovi parametri se prate longitudinalno i upoređuju sa prethodnim merenjima i odgovarajućim percentilnim vrednostima, kako bi se na vreme uočila odstupanja od očekivanog obrasca rasta i razvoja.

Tokom kliničkog razgovora lekar aktivno i ciljano ispituje pojavu novih simptoma ili promenu postojećih tegoba, sa posebnim osvrtom na prisustvo **bola, promene njegovog karaktera ili intenziteta, smetnje vida, neurološke simptome poput glavobolja, epileptičkih napada ili fokalnih ispada, kao i psihološke i bihevioralne tegobe.**

Procena uključuje i pitanja vezana za opšte funkcionisanje, školske ili radne obaveze, ponašanje i kvalitet života, uz jasno definisanje potrebe za daljim upućivanjem odgovarajućem specijalisti. Ovako strukturisan i sistematski pristup omogućava blagovremeno prepoznavanje komplikacija NF1 i predstavlja ključni element koordinisanog, multidisciplinarnog praćenja ovih pacijenata.





Novorođenče i dojenče (0–2 godine)

U najranijem uzrastu klinička pažnja usmerena je na prepoznavanje **ranih kožnih manifestacija i praćenje neurološkog razvoja**. Genetičko ispitivanje kod sumnje na NF1 u najranijem uzrastu može biti od značaja za postavljanje dijagnoze, imajući u vidu da je bolest dobno zavisna, te da deca u ovom uzrastu najčešće nemaju ispunjene kliničke kriterijume za dijagnozu. Na svakom pregledu dokumentuju se broj, veličina i raspored *café-au-lait* makula, meri se obim glave i prati psihomotorni razvoj deteta. **Oftalmološki pregled** se sprovodi nakon postavljanja dijagnoze, a potom u razmacima od 6 do 12 meseci, u cilju ranog otkrivanja poremećaja optičkog puta. Rutinska primena magnetne rezonance mozga se ne preporučuje se u odsustvu kliničkih simptoma. Roditeljima se pruža **informacija** o prirodi bolesti, načinu nasleđivanja i značaja genetičkog ispitivanja i dugoročnog praćenja.

Rani dečji uzrast (3–8 godina)

U ovom periodu deca se prate najmanje **jednom godišnje**. Tokom pregleda beleže se **telesna visina, telesna masa, obim glave i vrednosti krvnog pritiska, uz procenu opšteg zdravstvenog i neurološkog statusa**. Posebna pažnja posvećuje se **razvoju i eventualnoj progresiji pleksiformnih neurofibroma**, naročito u regijama sa izraženim *café-au-lait* makulama ili lokalnim pojačanim rastom dlaka. Do osme godine života **oftalmološki pregledi** se preporučuju u razmacima od 6 do 12 meseci. Kod dece mlađe od četiri godine, kod koje je klinička procena vida nepouzdana, razmatra se primena vizuelno evociranih potencijala, pri čemu patološki nalaz predstavlja indikaciju za magnetnu rezonancu endokranijuma. **Razvoj govora, pažnje, učenja i ponašanja** procenjuje se na svakom pregledu, uz blagovremeno upućivanje na dodatne procene po potrebi.

Školski uzrast (9–10 godina)

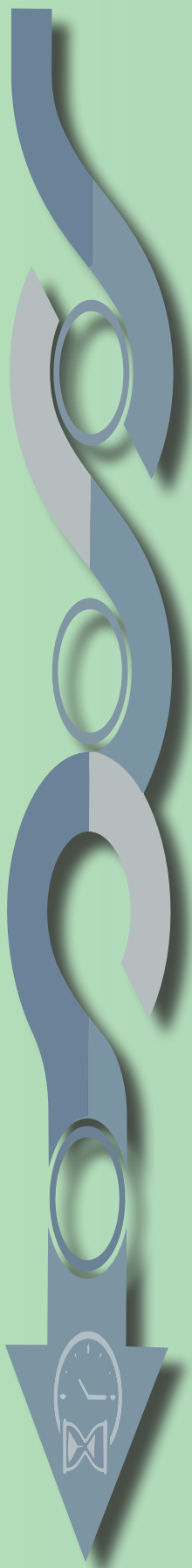
Godišnje kontrole se nastavljaju i u ovom uzrastu, sa naglaskom na praćenje neurološkog statusa i školskog funkcionisanja. **Oftalmološki pregled** se sprovodi jednom godišnje. Neurološka procena je bitna kod pojave **glavobolja, epileptičkih napada ili promene ponašanja i školskog uspeha**. **Skolioza** se aktivno traži kliničkim pregledom, uz razmatranje ortopedске procene u slučaju sumnje na deformitet kičmenog stuba ili progresije postojeće krivine.

Adolescenti (11–18 godina)

Tokom adolescencije klinički pregledi se preporučuju jednom u dve godine, uz češće kontrole kod pacijenata sa postojećim komplikacijama. **Oftalmološki pregled** se preporučuje jednom godišnje do navršene 18. godine. Poseban značaj ima procena **psihološkog stanja**, samopouzdanja i socijalnog funkcionisanja, uz aktivno prepoznavanje simptoma anksioznosti ili depresije. Period tranzicije između 16. i 18. godine zahteva dodatnu pažnju, jer se u tom uzrastu razmatra procena ukupnog tumorskog opterećenja primenom **magnetne rezonance celog tela**, kao i magnetna rezonanca mozga i cele kičme ukoliko ranije nisu urađene, u cilju planiranja daljeg praćenja u odraslom dobu.

Odrasli

U odraslom dobu lekar opšte prakse ima centralnu ulogu u godišnjem, ciljanom NF1 pregledu, koji obuhvata **merenje krvnog pritiska i aktivno ispitivanje novih ili promenjenih simptoma**. Preporučuje se periodično savetovanje i pregled kod NF1 stručnjaka ili u tercijarnom centru, u pravilu jednom u tri godine, a ranije ukoliko se jave kliničke tegobe ili sumnja na komplikacije bolesti. Rutinska primena magnetne rezonance ne preporučuje se kod asimptomatskih pacijenata, a dalja dijagnostika se sprovodi individualno, na osnovu kliničkog nalaza.



Koža i potkožno tkivo

Kožne i potkožne manifestacije kod pacijenata sa NF1 predstavljaju čest i klinički značajan aspekt bolesti i zahtevaju sistematsko praćenje i jasno definisan put upućivanja. Osnovni klinički pregled kože i potkožnog tkiva sprovodi pedijatar ili lekar opšte prakse u okviru redovnih kontrola, uz procenu broja, veličine i rasporeda *café au lait* makula, kao i prisustva kožnih i potkožnih neurofibroma i pleksiformnih neurofibroma. U slučaju nejasnih ili atipičnih kožnih promena, pacijent se upućuje dermatologu radi detaljne dermatološke procene. Kod pacijenata sa kožnim i potkožnim neurofibromima koji izazivaju estetske tegobe, psihosocijalno opterećenje ili lokalne funkcionalne smetnje, preporučuje se upućivanje plastičnom hirurgu radi procene mogućnosti hirurškog ili rekonstruktivnog lečenja.



Pojava bola, naglog rasta, promene konzistencije ili lokalne osetljivosti tumora, kao i pojava neurološkog deficita zahteva dalje upućivanje neurohirurgu ili dečjem hirurgu, kao i neurologu, u zavisnosti od uzrasta i dubine promene, radi procene zahvaćenosti nervnih struktura i potrebe za dodatnom dijagnostikom. Sumnja na duboke, opsežne ili progresivne pleksiformne neurofibrome, kao i promene koje dovode do neurološkog ili funkcionalnog deficita, zahteva upućivanje u referentni centar sa iskustvom u lečenju NF1, uz uključivanje neuropedijatra, neurologa, radiologa i onkologa.

Neurološki simptomi

Upućivanje neuropedijatru ili neurologu preporučuje se kod pojave novih epileptičkih napada ili promene učestalosti, trajanja ili semiologije postojećih napada, naročito ako su praćeni promenama u ponašanju i kognitivnim sposobnostima, kao i kod progresivnih, atipičnih ili terapijski rezistentnih glavobolja koje odstupaju od uobičajenog obrasca. Neuropedijatar ili neurolog su takođe prvi specijalisti kome se pacijent upućuje u slučaju fokalnih neuroloških ispada, poput slabosti ekstremiteta, poremećaja senzibiliteta, koordinacije ili hoda, kao i kod sumnje na centralne uzroke poremećaja vida. Upućivanje neurohirurgu je indikovano kod izraženih ili progresivnih fokalnih neuroloških deficita, znakova povišenog intrakranijalnog pritiska, sumnje na tumorske lezije centralnog nervnog sistema ili kliničkih nalaza koji ukazuju na zahvaćenost kičmene moždine ili spinalnih korenova. Kod poremećaja vida, naročito u kombinaciji sa drugim neurološkim simptomima, pacijent se istovremeno upućuje neurologu (odnosno neuropedijatru) i oftalmologu, uz dalju koordinaciju sa neurohirurgom po potrebi. U svim navedenim situacijama, dalji dijagnostički postupci, uključujući magnetnu rezonancu endokranijuma i kičmenog stuba, sprovode se na osnovu procene navedenih specijalista, u cilju razjašnjenja uzroka simptoma i planiranja daljeg praćenja ili lečenja u okviru multidisciplinarnog pristupa.

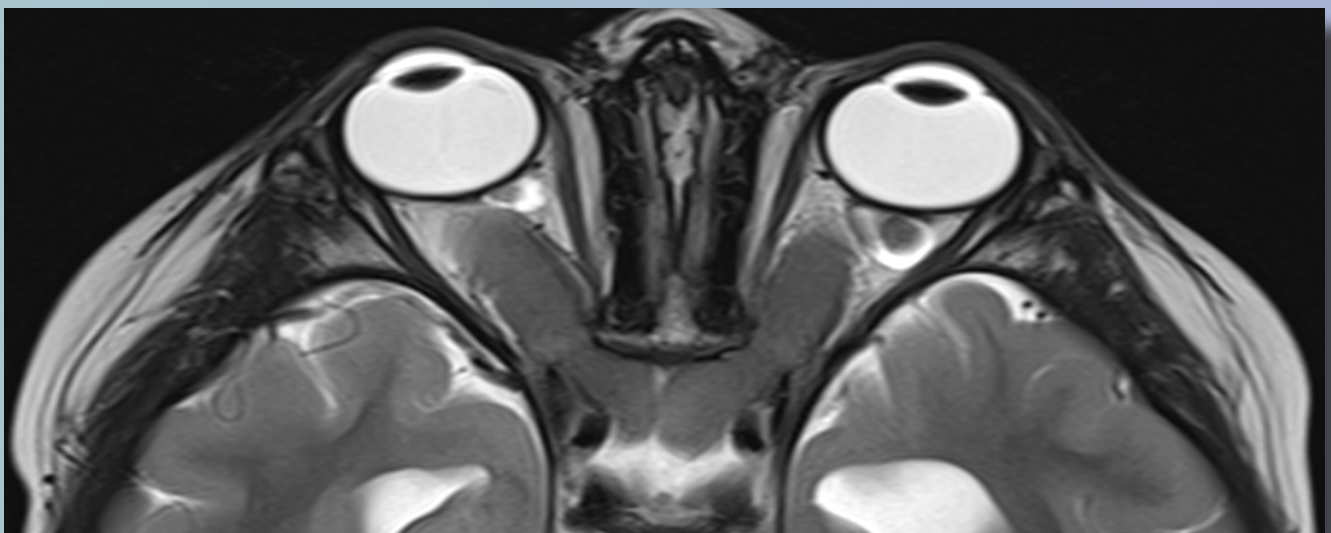
Kod pacijenata sa NF1 primenu kompjuterizovane tomografije treba svesti na minimum i koristiti je samo kada magnetna rezonanca nije dostupna, nije indikovana ili se ne može bezbedno sprovesti.



Oftalmološki simptomi

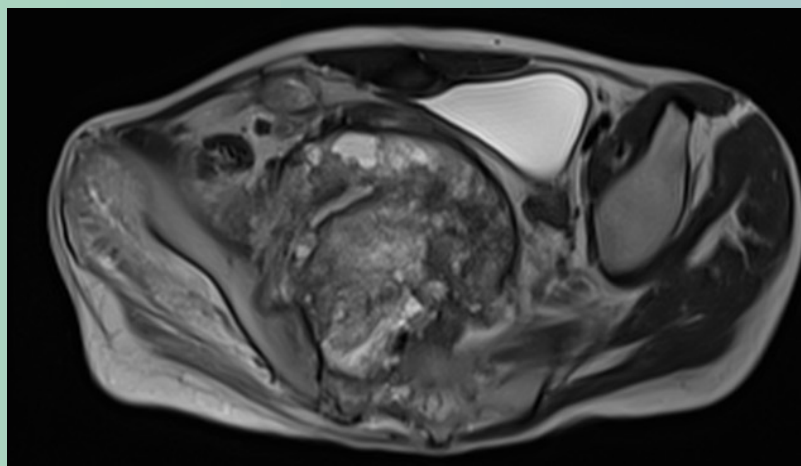
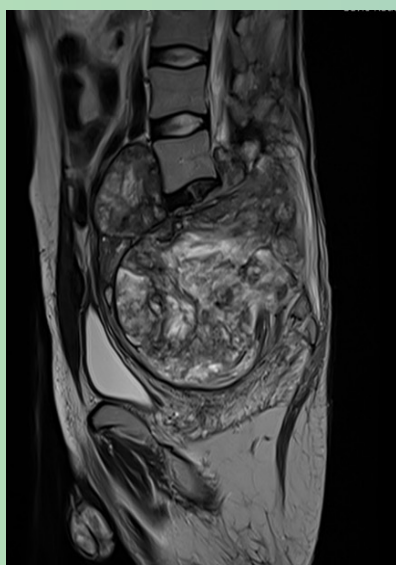
Kod dece su redovni oftalmološki pregledi ključni zbog rizika od pojave optičkog glioma. Proptoza ili sfeno-orbitalna asimetrija mogu ukazivati na sfenoidnu displaziju ili orbitalni pleksiformni neurofibrom. Oftalmološki pregled pacijenta sa NF1 usmeren je na rano otkrivanje i praćenje neurooftalmoloških manifestacija bolesti, pre svega disfunkcije optičkog nerva i optičkih puteva, koje mogu imati dug asimptomatski tok u dečjem uzrastu. Pregled obuhvata procenu vidne oštine monokularno i binokularno, uz metode prilagođene uzrastu deteta. Kada god je moguće, procenjuju se kolorni vid i vidno polje, naročito kod starije i kooperativne dece. Biomikroskopskim pregledom prednjeg segmenta oka ispituje se prisustvo Lišovih nodula kao čestog i dijagnostički značajnog znaka NF1. Oftalmoskopijom se procenjuje fundus, sa posebnom pažnjom na izgled papile optičkog živca, prisustvo znakova atrofije ili edema, kao i eventualne retinalne ili vaskularne promene. Procena neurooftalmološkog statusa uključuje pregled okulomotorike, položaja i pokretljivosti očiju, prisustva strabizma ili nistagmusa, kao i procenu pupilarnih refleksa, uključujući isključivanje relativnog aferentnog pupilarnog defekta. Upotreba OCT (optičke koherentne tomografije) je veoma korisna, objektivna i neinvazivna metoda u oftalmološkom praćenju NF1 i u korelaciji je sa vidnom oštrinom. Vizuelno evocirani potencijali koriste se po indikaciji, naročito kod male dece kod koje standardna procena vida nije pouzdana, a patološki nalaz može ukazivati na subkliničku disfunkciju optičkih puteva. Oftalmolog daje preporuku za dalju dijagnostiku, pre svega magnetnu rezonancu mozga i orbita, i učestvuje u daljem praćenju pacijenta u okviru multidisciplinarnog tima.

Kod odraslih, iako su optički gliomi retki, svaki novonastali vizuelni simptom zahteva oftalmološku procenu.



Bol

Pojava bola kod pacijenata sa NF1 ima poseban klinički značaj zbog mogućnosti razvoja malignog tumora perifernog nervnog omotača (engl. *malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST*), jedne od najtežih i prognostički najnepovoljnijih komplikacija ove bolesti. Dok su benigni neurofibromi često bezbolni ili izazivaju blage tegobe, **novonastali bol, naročito ako je uporan, progresivan, noćni ili nezavisan od mehaničkog pritiska, kao i naglo pogoršanje ili promena karaktera ranije prisutnog bola, predstavlja alarmantan znak koji može ukazivati na malignu transformaciju**, najčešće pleksiformnog neurofibroma. Sumnju dodatno pojačava bol udružen sa brzim uvećanjem tumorske mase, pojavom lokalne tvrdoće ili osetljivosti, kao i razvojem neurološkog deficita, uključujući slabost, senzorne smetnje ili funkcionalno ograničenje zahvaćenog regiona. Za razliku od benignih lezija, bol kod MPNST često ima izražen neuropatski karakter, može biti intenzivan, kontinuiran i slabije reagovati na standardnu analgetsku terapiju, dok se kod dece i adolescenata može ispoljiti nespecifično, kroz promene ponašanja, poremećaj sna ili izbegavanje korišćenja zahvaćenog ekstremiteta. U kliničkom kontekstu NF1, pojava ili promena karaktera bola zahteva hitnu i pažljivu kliničku procenu, uz upućivanje pacijenta neurohirurgu radi procene zahvaćenosti nervnih struktura i potrebe za daljom obradom, a u slučajevima izražene sumnje na malignu transformaciju i onkologu, uz uključivanje neurologa u procenu neurološkog statusa. Operativno lečenje pleksiformnih neurofibroma i MPNST je zahtevno i obzirom da ovakvi tumori mogu biti lokalizovani u raznim delovima tela često je potrebna multidisciplinarna saradnja specijalista raznih hirurških grana.



Koštano-skeletni sistem

Promene koštano-skeletnog sistema kod pacijenata sa NF1 česte su i mogu imati značajan funkcionalni i dugoročni klinički uticaj, zbog čega zahtevaju sistematsko praćenje tokom rasta i u odraslom dobu. Skolioza se aktivno prati tokom detinjstva i adolescencije, uz redovne kliničke preglede i procenu progresije deformiteta, pri čemu se pacijent upućuje ortopedu već pri sumnji na razvoj skolioze ili uočenoj asimetriji trupa, ramena ili karlice. Pseudoartroza, koja najčešće zahvata tibiju, ali se može javiti i na drugim dugim kostima, obično nastaje u ranom detinjstvu i zahteva rano prepoznavanje; u slučaju kliničkih znakova poput deformiteta, patološke pokretljivosti, bola ili ponavljanih preloma, pacijent se bez odlaganja upućuje dečjem ortopedu ili ortopedu sa iskustvom u lečenju NF1. Smanjena mineralna gustina kostiju i povećan rizik od osteopenije ili osteoporoze češći su kod NF1 i razmatraju se naročito kod pacijenata sa ponavljanim prelomima, hroničnim bolovima u kostima ili ograničenom pokretljivošću; u tim slučajevima preporučuje se upućivanje endokrinologu ili pedijatru-endokrinologu radi procene metabolizma kostiju, optimizacije statusa vitamina D i, po potrebi, indikovanja merenja mineralne gustine kostiju metodom DXA.



Razvoj, rast i endokrinološke komplikacije

Kod pacijenata sa NF1 česti su poremećaji rasta i razvoja, koji mogu uključivati niži rast u odnosu na vršnjake, ubrzan ili usporen pubertetski razvoj, kao i druge endokrinološke abnormalnosti. Praćenje telesne visine, telesne mase i pubertetskog razvoja treba sprovoditi redovno tokom detinjstva i adolescencije, uz poređenje sa standardnim percentilnim krivama. Posebnu pažnju zahteva pojava usporenog ili ubrzanog rasta, znaci prevremenog ili odloženog puberteta, kao i nesklad između hronološkog i koštanog uzrasta, što može biti povezano sa centralnim nervnim sistemom ili hormonskim disbalansom. U slučaju odstupanja od očekivanog obrasca rasta i razvoja, preporučuje se upućivanje pedijatru-endokrinologu radi dalje procene, uključujući razmatranje hormonskog statusa i mogućih centralnih uzroka.

Krvni pritisak i vaskularne komplikacije

Praćenje krvnog pritiska predstavlja sastavni deo rutinskog praćenja pacijenata sa NF1 u svim uzrastima, s obzirom na povećan rizik od različitih vaskularnih komplikacija. **Merenje krvnog pritiska treba sprovoditi redovno tokom svakog kliničkog pregleda**, uz posebnu pažnju na vrednosti koje odstupaju od uzrasnih normi ili pokazuju tendenciju rasta tokom vremena. Kod pojave paroksizmalne hipertenzije, izrazito povišenih ili fluktuirajućih vrednosti krvnog pritiska, kao i kod hipertenzije koja je slabo kontrolisana standardnom terapijom, neophodno je razmotriti sekundarne uzroke povezane sa NF1, pre svega feohromocitom i renovaskularnu hipertenziju. U takvim situacijama pacijent se upućuje endokrinologu radi dalje hormonske obrade i isključivanja feohromocitoma, kao i nefrologu radi procene bubrežne funkcije i mogućih renovaskularnih uzroka hipertenzije. U zavisnosti od kliničkog nalaza, u dalju procenu može biti uključen i kardiolog.

Dojke

Žene sa NF1 imaju povećan rizik od karcinoma dojke, naročito u dobi između 30. i 50. godine, zbog čega je važan redovan skrining. Preporučuje se započinjanje godišnjeg praćenja dojki magnetnom rezonancom od 30. godine života, imajući u vidu veću osetljivost ove metode kod mlađih žena i gustog žlezdanog tkiva dojke. Ukoliko ovakvu praksu nije moguće sprovesti obavezni su mamografski godišnji pregledi. Praćenje se sprovodi u saradnji sa lokalnim centrom za pregled dojki ili referentnom ustanovom za dijagnostiku i lečenje bolesti dojke, uz uključenje radiologa i, po potrebi, onkologa ili hirurga. Pacijentkinje treba dodatno edukovati o značaju redovnih kontrola i javljanja lekaru u slučaju pojave novih palpabilnih promena ili drugih simptoma, čime se omogućava pravovremeno otkrivanje i lečenje malignih promena.

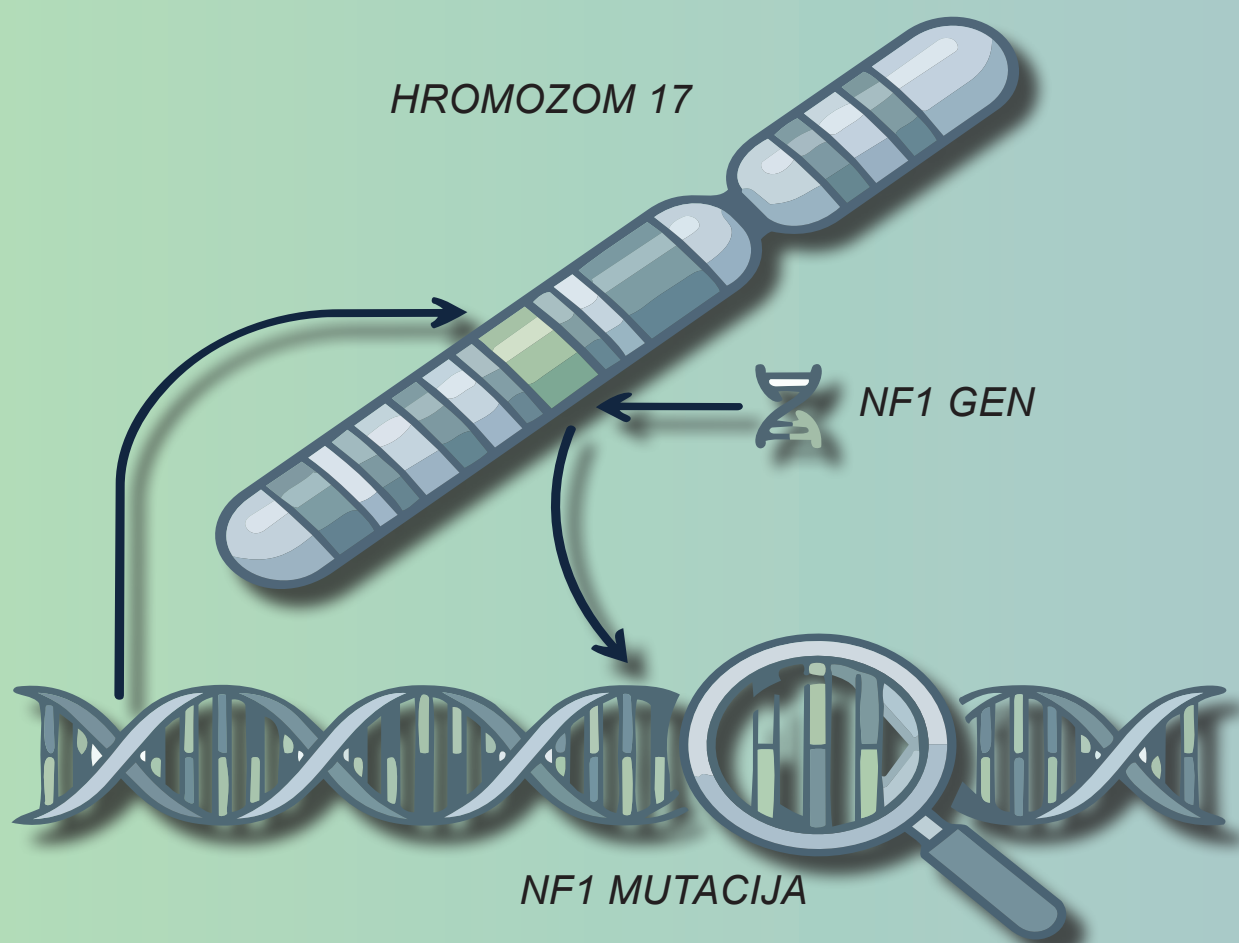
Gastrointestinalni simptomi i drugi maligniteti

Kod pacijenata sa NF1 postoji povećan rizik od razvoja pojedinih maligniteta, naročito gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST), koji može imati dug asimptomatski tok ili se ispoljiti nespecifičnim tegobama. Pojava gastrointestinalnih simptoma, kao što su hronični bol u stomaku, nadimanje, promene u ritmu pražnjenja creva, neobjašnjiva anemija, znaci gastrointestinalnog krvarenja, nenamerni gubitak telesne mase ili palpabilna abdominalna masa, zahteva pažljivu kliničku procenu i dalje usmeravanje pacijenta. U takvim situacijama preporučuje se upućivanje gastroenterologu radi dalje dijagnostičke obrade i procene porekla simptoma, dok se kod nalaza koji pobuđuju sumnju na maligni proces ili kod potvrđenih tumorskih promena pacijent upućuje onkološkom timu radi planiranja daljeg lečenja. Ultrazvučni pregled abdomena se preporučuje kod pojave abdominalnih tegoba, palpabilne mase, neobjašnjive anemije, gastrointestinalnog krvarenja, gubitka telesne mase ili sumnje na intraabdominalne pleksiformne neurofibrome ili gastrointestinalni stromalni tumor. Takođe, ultrazvuk može imati ulogu u inicijalnoj proceni kod sumnje na renovaskularnu hipertenziju ili druge vaskularne komplikacije.

Planiranje potomstva i praćenje trudnoće

NF1 se nasleđuje autozomno dominantno, što znači da osoba sa NF1 u svakoj trudnoći koju ostvari ima rizik od 50% da NF1 prenese i na svoje potomstvo, zbog čega se genetičko informisanje preporučuje svim osobama sa NF1 pre planiranja porodice. U okviru savetovanja razmatraju se obrasci nasleđivanja, varijabilna klinička ekspresija bolesti i mogućnosti prenatalne ili preimplantacione genetičke dijagnostike, uz individualizovan pristup svakoj porodici.

Tokom trudnoće može doći do porasta broja i veličine neurofibroma, kao i do pogoršanja postojećih vaskularnih komplikacija, naročito hipertenzije, zbog hormonskih i hemodinamskih promena. Trudnice sa NF1 zahtevaju pažljivo praćenje krvnog pritiska u saradnji sa ginekologom i internistom, a u slučaju perzistentno povišenih ili paroksizmalnih vrednosti krvnog pritiska potrebno je razmotriti sekundarne uzroke, pre svega feohromocitom ili stenozu bubrežne arterije, uz uključivanje endokrinologa i nefrologa.



Obrazovanje i ponašanje

Kod pacijenata sa NF1 povećana je učestalost teškoća u učenju, specifičnih poremećaja učenja i problema u ponašanju, naročito poremećaja pažnje, uključujući sindrom poremećaja pažnje sa ili bez hiperaktivnosti (ADHD), kao i poremećaja iz spektra autizma. Treba imati u vidu da ovi poremećaji nisu posledica lošeg vaspitanja, već deo neurobiološkog fenotipa NF1. Psihosocijalna dobrobit, neuropsihološko funkcionisanje i obrazovne ili bihevioralne potrebe treba da se razmatraju pri svakoj kliničkoj kontroli, sa ciljem ranog prepoznavanja teškoća koje mogu uticati na školsko postignuće i socijalnu adaptaciju deteta. U slučaju uočenih ili prijavljenih problema, kao i u razvojnim periodima od posebnog značaja, poput polaska u osnovnu ili srednju školu, preporučuje se upućivanje na profesionalnu procenu obrazovnih potreba, uz uključivanje školskog psihologa, pedagoga, defektologa - logopeda ili dečjeg psihijatra, u zavisnosti od dominantnih smetnji, kako bi se obezbedila adekvatna podrška i odgovarajući obrazovni resursi.

Psihološko opterećenje

Psihološki i emocionalni teret NF1 često je potcenjen, iako telesne deformacije, hronična bolest i neizvesnost toka mogu dovesti do osećaja socijalne izolacije, smanjenog samopouzdanja, anksioznosti i depresije. Psihološki problemi su česti kod oba pola, ali pacijenti neretko izbegavaju da spontano govore o ovim poteškoćama, zbog čega je važno aktivno ih ohrabrivati da iznesu svoje brige tokom kliničkih pregleda. U slučaju uočenih znakova psihološkog distresa, promena raspoloženja, povlačenja ili smanjenog kvaliteta života, preporučuje se upućivanje kliničkom psihologu ili psihijatru, radi formalne procene i pružanja adekvatne psihološke ili psihijatrijske podrške u okviru multidisciplinarnog pristupa.

Literatura:

1. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. *Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation*. Genet Med. 2021;23(8):1506–1513
2. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. *ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1*. Eur J Hum Genet. 2023;31(8):901–915.
3. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. *Neurofibromatosis type 1*. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17004.
4. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K, Reilly KM, et al. *Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Genet Med. 2018;20(7):671–682.
5. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. *Health supervision for children with neurofibromatosis type 1*. Pediatrics. 2019;143(5):e20190660.
6. Hirbe AC, Gutmann DH. *Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care*. Lancet Neurol. 2014;13(8):834–843.
7. Akshintala S, Baldwin A, et al. *Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1*. Neuro Oncol. 2020;22(10):1414–1422.
8. Higham CS, Dombi E, Rogiers A, et al. *The characteristics of atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors*. Neuro Oncol. 2018;20(6):818–825.
9. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. *Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas*. N Engl J Med. 2020;382(15):1430–1442.
10. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, et al. *Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials*. Neurology. 2013;81:S15–S24.
11. Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. *Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: current concepts and management recommendations*. J Neuroophthalmol. 2011;31(3):269–278.
12. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. *Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1*. J Clin Oncol. 2016;34(17):1978–1986.
13. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. *Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1*. Clin Cancer Res. 2017;23(12):e46–e53.
14. Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, et al. *Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: a population-based cohort study*. Int J Cancer. 2019;145(11):2926–2932.
15. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. *Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1*. J Pediatr. 2012;160(3):461–467.

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд
616.5-006.38(083.1)

NEUROFIBROMATOZA tip 1 : osnovni klinički vodič za dijagnostiku i praćenje
pacijenata / [urednik Ivan Bogdanović]. - Beograd : Udruženje za neurofibromatozu
Srbije, 2026 (Beograd : Matija). - [24] str. : ilustr. ; 30 cm

Kor. nasl. - Tiraž 200. - Bibliografija: str. [24].

ISBN 978-86-909230-0-7

a) Нeурoфибрoмaтoзa -- Упутствa

COBISS.SR-ID 193837833

NEUROFIBROMATOZA TIP 1: Osnovni klinički vodič za dijagnostiku i praćenje pacijenata

Autori: Ivan Bogdanović, Ružica Kravljanac, Brankica Bosankić, Rosanda Ilić, Vesna
Ilić, Jelena Lazić, Marija Mijaljević, Snežana Milošević, Jasna Bogdanović

Urednik: Ivan Bogdanović

Izdavač: Udruženje za neurofibromatozu Srbije, Beograd

Godina izdanja: 2026.

Mesto izdanja: Beograd

Štampa: „Matija”, Beograd

Tiraž: 200 primeraka

ISBN: 978-86-909230-0-7

© Udruženje za neurofibromatozu Srbije, 2026.

Sva prava zadržana. Nijedan deo ove publikacije ne sme se umnožavati, skladištiti u sistemima za preuzimanje podataka ili prenositi u bilo kom obliku i na bilo koji način, elektronski, mehanički, fotokopiranjem, snimanjem ili na drugi način, bez prethodne pisane dozvole izdavača.

U publikaciji su korišćene fotografije uz informisanu saglasnost pacijenata i/ili njihovih roditelja/staratelja.

ISBN 978-86-909230-0-7



9 788690 923007